

Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal

Clara Arango Toro¹, Germán Campuzano Maya², Guillermo Latorre Sierra³

Resumen: el diagnóstico de insuficiencia adrenal se sospecha con los hallazgos clínicos en el paciente, pero sólo se confirma con las pruebas de laboratorio. La insuficiencia adrenal primaria es causada por una lesión en la glándula adrenal, en tanto que la insuficiencia adrenal secundaria puede ser causada por enfermedad hipotalámica o hipofisaria, o como resultado de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por esteroides. Los hallazgos clínicos de insuficiencia adrenal primaria incluyen fatiga, anorexia, diarrea, dolores osteomusculares e hiperpigmentación, entre otros. Los hallazgos clínicos de la insuficiencia adrenal secundaria son similares; sin embargo, no se presenta hiperpigmentación. Es común que el clínico se enfrente a un paciente con síntomas inespecíficos y no considere la posibilidad de un diagnóstico de insuficiencia adrenal. Una prueba de tamización ideal debe ser de bajo costo, fácil y segura; infortunadamente, hasta el momento, no se dispone de una prueba ideal para la insuficiencia adrenal. La determinación del cortisol basal es una prueba que se utiliza comúnmente para la tamización, que puede incluir (si es $<3 \mu\text{g/dL}$ o $<5 \mu\text{g/dL}$, de acuerdo con diferentes autores) o excluir (si es $>18 \mu\text{g/dL}$) una insuficiencia adrenal; sin embargo, la mayoría de los pacientes tendrán un valor intermedio y por ello se harán necesarias las pruebas dinámicas. En el presente módulo se revisan las pruebas dinámicas en el estudio de la insuficiencia adrenal, incluyendo la prueba de tolerancia a la insulina, la prueba de estímulo con metirapona y la prueba de estímulo con cosintropina, como agentes inductores de la producción de cortisol. Finalmente, se presenta un algoritmo para el estudio del paciente con sospecha de insuficiencia adrenal.

Palabras clave: insuficiencia adrenal, cortisol, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), prueba de tolerancia a la insulina, prueba de estímulo con metirapona, prueba de estímulo con cosintropina.

Arango-Toro C, Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 211-231.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 74. Editora Médica Colombiana S.A. 2009[®].

Recibido el 1 de abril, 2009; aceptado el 7 de mayo de 2009.

¹ Médica especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Docente Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Médica Internista, Hospital Pablo Tobón Uribe. Calle 78B No. 69-240. Medellín, Colombia. E-mail: clara.arango@gmail.com

² Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, *Ad Honorem*, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. E-mail: gcampuzano@hematologico.com

³ Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Docente Endocrinología Clínica y Metabolismo, Jefe de la Sección de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. E-mail: glatorres.endocrino@gmail.com

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las enfermedades endocrinológicas son de mayor complejidad que el resto de las pruebas que el laboratorio clínico provee al médico en su práctica del día a día. Muchas de las hormonas sobre las cuales se apoyan los diagnósticos de las enfermedades endocrinas tienen variaciones importantes relacionadas con los ciclos circadianos, y la forma pulsátil como llegan a la circulación sanguínea, entre otras características, las hacen especiales. De ahí que se hayan desarrollado las pruebas dinámicas, también conocidas como funcionales, que simulan diferentes escenarios que le permiten al médico establecer o descartar un determinado diagnóstico.

El objetivo de este módulo, y de los otros que sobre las pruebas dinámicas en endocrinología se presentaran en el futuro, es poner a disposición de la comunidad médica pruebas que a pesar de ser de baja demanda en el laboratorio clínico, tienen un gran impacto desde el punto de vista clínico, de ahí la importancia de que los laboratorios clínicos las estandaricen dentro de los más estrictos patrones de calidad, y los médicos las utilicen racionalmente en el diagnóstico y manejo de las enfermedades con ellas relacionadas. Este primer módulo se dedicará al análisis de la insuficiencia adrenal.

Insuficiencia adrenal

La insuficiencia adrenal, también conocida como insuficiencia suprarrenal, es un síndrome de deficiencia hormonal atribuible a una enfermedad primaria de las glándulas suprarrenales o causada por una amplia variedad de desordenes del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que llevan a que estas glándulas dejen de producir sus hormonas como es debido, con secreción insuficiente de glucocorticoides y mineralocorticoides [1], entre otros. El reconocimiento temprano de la insuficiencia, el diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado y oportuno son de vital importancia debido a que pueden disminuir significativamente la incapacidad y la morbilidad [2] relacionadas con esta situación y, más importante que esto, se pueden salvar muchas vidas [3, 4].

Función hipotálamo-hipófisis-adrenal

Para comprender la insuficiencia adrenal y utilizar adecuadamente las herramientas de diagnóstico, en particular las pruebas dinámicas, es necesario considerar algunos aspectos básicos relacionados con la anatomía y la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y su relación e interdependencia con otras glándulas.

El control de la síntesis de hormonas en las glándulas suprarrenales depende de la integridad, física y fisiológica, del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. A nivel del hipotálamo se produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH por *Corticotropin-Releasing Hormone*), a su vez, la CRH estimula la liberación cíclica de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la hipófisis (o pituitaria) y, ésta a su vez, es la encargada de ejercer acción directa sobre la corteza suprarrenal para la liberación de hormonas, entre ellas el cortisol. A su vez, las hormonas producidas por la glándula ejercen regulación negativa sobre el eje, manteniendo así unas concentraciones regulares en la sangre [5], como se esquematiza en la **figura 1**.

Clasificación

La insuficiencia adrenal se puede clasificar de acuerdo con el órgano afectado en primaria, también conocida como enfermedad de Addison, cuando la lesión está localizada en las glándulas adrenales, con baja producción de cortisol y alta concentración plasmática de ACTH, y secundaria, cuando la lesión está localizada en el hipotálamo o en la hipófisis, con ausencia de

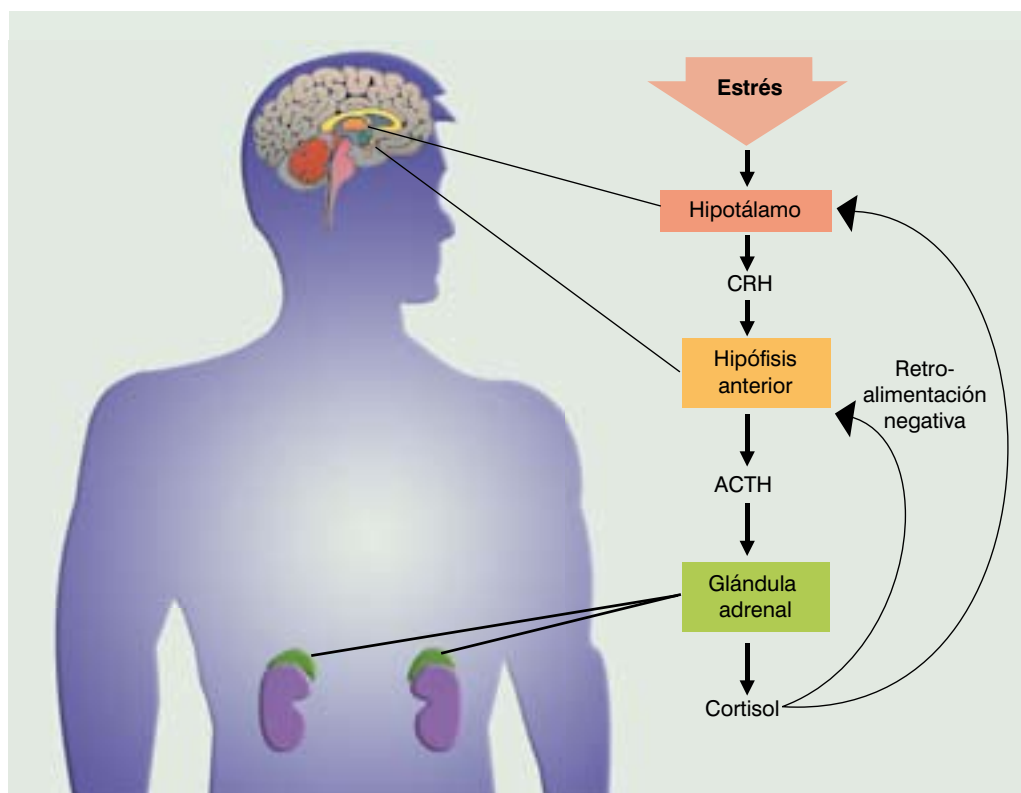


Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Las neuronas en el hipotálamo producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH) como respuesta al estrés físico o fisiológico. La CRH liberada se une a receptores en las células de la hipófisis e induce la producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). A su vez, la ACTH es liberada y llega hasta las glándulas suprarrenales, en donde estimula la producción de cortisol. La liberación de cortisol inicia una serie de efectos metabólicos que controlan los efectos de la situación de estrés y actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis para que disminuya la producción de ACTH y cortisol, por un sistema de retroalimentación negativa. Modificado de **Wurtman RJ, Pohorecky LA, Baliga BS.** Adrenocortical control of the biosynthesis of epinephrine and proteins in the adrenal medulla. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 411-426 [5].

estimulación adrenal por la hormona adrenocorticotrópica, lo cual conduce a la atrofia adrenal con bajos niveles de CRH y/o ACTH y cortisol [6, 7]; de acuerdo con el curso clínico se clasifica en crónica, que corresponde a la mayoría de los casos, y en aguda, cuando se presenta como una crisis adrenal [1]; y, de acuerdo a la forma de adquisición se clasifica en congénita o adquirida [8, 9]. En la **figura 2** se muestra un esquema de funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y las alteraciones en las diferentes formas de insuficiencia adrenal [10].

Etiología

En la **tabla 1** se relacionan las causas más frecuentes de insuficiencia adrenal clasificadas de acuerdo con su origen, primario o secundario [7]. Con relación a la etiología de la insuficiencia adrenal, ésta ha cambiado como resultado del desarrollo socioeconómico y el control de las enfermedades infecciosas, en particular la tuberculosis. En los países desarrollados la causa más frecuente de insuficiencia adrenal primaria es la adrenalitis autoinmune, que llega a representar del 75% al 80% de los casos de insuficiencia adrenal primaria [11-13], tanto aislada como parte del cuadro conocido como insuficiencia poliglandular endocrina tipo I (hipoparatiroidismo, candidiasis, insuficiencia adrenal, hipogonadismo, anemia perniciososa) [14] e insuficiencia poliglandular endocrina tipo II (insuficiencia adrenal, enfermedad tiroidea autoinmune y diabetes mellitus)

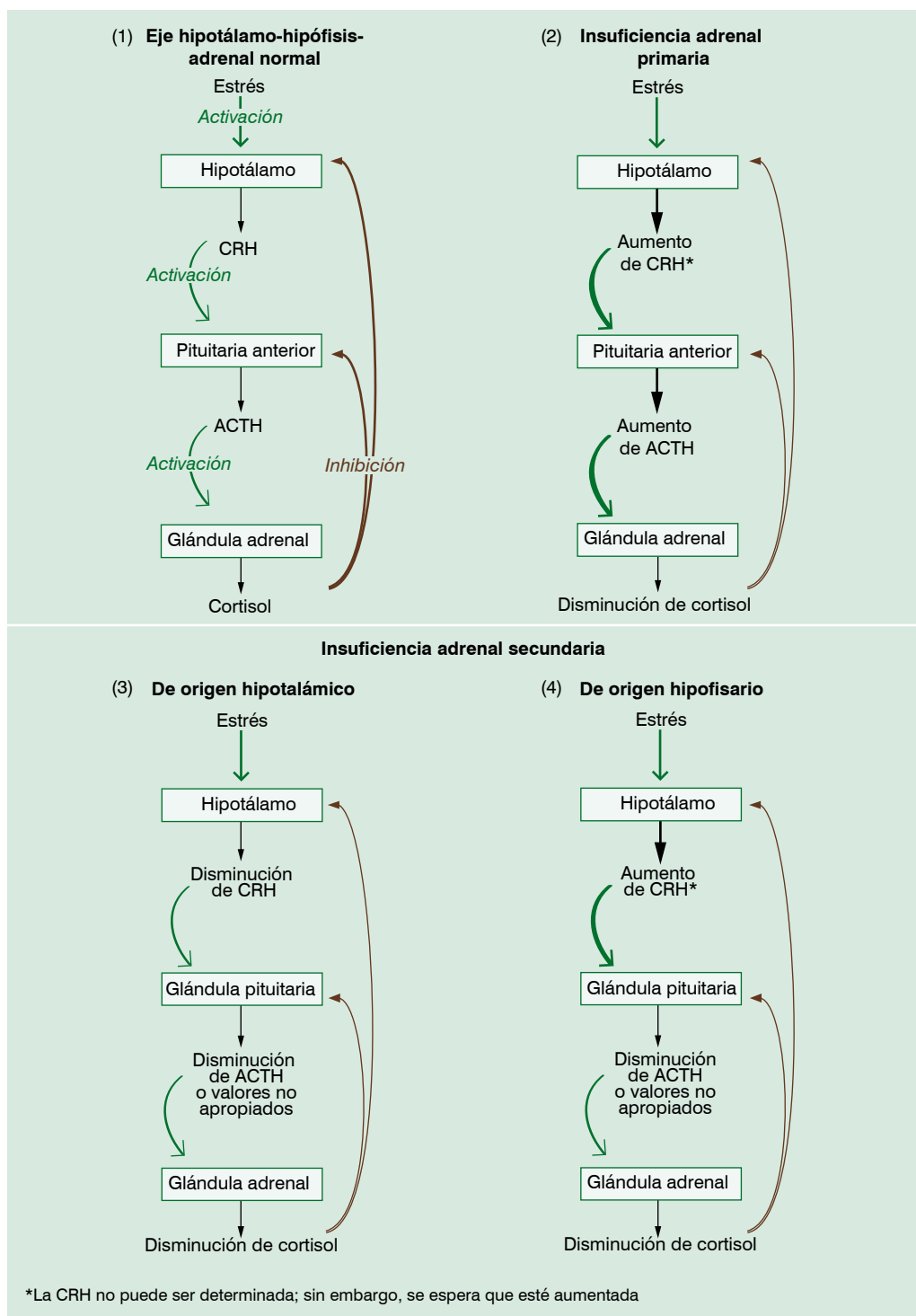


Figura 2. Esquema del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y sus alteraciones en la insuficiencia adrenal. (1) Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal normal; (2) insuficiencia adrenal primaria; (3) insuficiencia adrenal secundaria de origen hipotalámico; (4) insuficiencia adrenal secundaria de origen hipofisario. Modificado de **Salvatori R.** Adrenal insufficiency. JAMA 2005; 294: 2481-2488 [10]. *Convenciones:* ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

Tabla 1. Causas más frecuentes de insuficiencia adrenal

Insuficiencia adrenal primaria

Por destrucción

Autoinmune (adrenalitis autoinmune)

Infecciosa: tuberculosis, micosis (histoplasmosis, coccidiomicosis, torulosis, blastomicosis), virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, septicemia (meningococo, seudomona)

Vascular: hemorragia (anticoagulantes, coagulopatías, septicemia, síndrome antifosfolípido) e infarto de suprarrenales (trombosis, arteritis, embolismo)

Neoplasia: metástasis (cáncer de mama, de bronquios, de colon, de estómago) y linfomas

Infiltrativa o depósito: sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía (ácidos grasos saturados de cadena larga)

Iatrogénica: cirugía (adrenalectomía bilateral), radioterapia, medicamentos con efectos adrenolíticos como mitotane, inhibidores enzimáticos como la metirapona, el ketoconazol, la aminoglutetimida, trolosta o los favorecedores del catabolismo de corticoides como la difenilhidantoína, los barbitúricos y la rifampicina

Disgenesia (hipoplasia adrenal)

Mutación SF1 (factor esteroideogénico)

Mutación DAX-1

Déficit familiar de glucocorticoides (resistencia a la ACTH, acalasia, falta de lágrimas)

Alteración congénita esteroideogénesis

Disminución de la síntesis del colesterol (síndrome de Smith-Lemli-Opitz, abetalipoproteinemia)

Disminución de la síntesis de esteroides: hiperplasia adrenal congénita, alteración del ADN mitocondrial, deficiencia de proteína STAR

Resistencia periférica a glucocorticoides

Insuficiencia adrenal secundaria

Hipotalámica: tumores, poscorticoterapia, postratamiento de síndrome de Cushing, administración de megestrol

Hipofisaria: adenomas, metástasis (de seno, de bronquios), procesos infiltrativos, síndrome de Sheehan (infarto pituitario posparto), hipofisitis linfocitaria, radioterapia, cirugía, pérdida selectiva de secreción de ACTH, mutación del gen POMC (pro-opiomelanocortina)

* Modificado de **Stewart PM**. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th edition. Philadelphia, USA; Saunders Elsevier. 2008: 445-504 [7].

[15, 16]; en tanto que en los países en vía desarrollo la causa más importante continúa estando relacionada con las enfermedades infecciosas, en particular con la tuberculosis, las micosis como la histoplasmosis y la criptococosis, los virus como el virus de la inmunodeficiencia humana [17], y con el shock séptico [18]. Otras causas de insuficiencia adrenal, que pueden pasar desapercibidas, están relacionadas con radiación al cerebro que puede estar asociada con el desarrollo de una insuficiencia adrenal secundaria, aun años después de haberse concluido el tratamiento [7], y los traumas del cerebro, especialmente cuando hay hemorragias subaracnoideas, manifestaciones que pueden aparecer muchos meses después de haber acaecido el trauma [19]. Una de las causas más frecuente de la insuficiencia adrenal secundaria es la corticoterapia, en cualquier forma de aplicación, incluida la forma tópica [7, 20].

Fisiopatología

Insuficiencia adrenal primaria

A medida que el tejido de las glándulas suprarrenales lentamente se destruye, la secreción de cortisol y aldosterona va bajando, y, en forma compensatoria, se eleva la ACTH, con lo que

se mantiene la secreción hormonal pero la reserva suprarrenal cada vez es más baja [7]. En condiciones normales el paciente puede permanecer asintomático, pero cualquier estrés, como una infección o una cirugía, puede desencadenar un cuadro clínico de insuficiencia suprarrenal aguda [7]. Cuando se destruye el 90% de las suprarrenales, los mecanismos compensadores son incapaces de mantener unos niveles mínimos adecuados de esteroides y es cuando se presentan las manifestaciones clínicas de la insuficiencia [7]. Los síntomas y los signos de la insuficiencia adrenal se presentan por los siguientes mecanismos:

1. El exceso de ACTH, va a ser provocado por un exceso de pro-opiomelanocortina (POMC), precursora de la ACTH. Esto estimula los melanocitos y da origen a una hiperpigmentación en áreas expuestas como la cara, el cuello y las manos, en las áreas de roce o de presión como las rodillas y los codos, en las áreas de sostén como la cintura, y en los labios y mucosa oral [7].
2. La falta de cortisol provoca una disfunción celular generalizada que se manifiesta con cansancio y debilidad muscular, náuseas, vómito, diarrea (deshidratación), hipoglucemia por la disminución de la gluconeogénesis y el aumento a la sensibilidad de la insulina y, finalmente, intolerancia al estrés.
3. La falta de mineralocorticoides aumenta las pérdidas urinarias de sodio, retención renal de potasio con hiponatremia e hiperpotasemia, que causa astenia y alteraciones neuromusculares, además por la depleción hidrosalina hay hipotensión ortostática que progresa a una hipotensión arterial, a su vez la retención de hidrógeno lleva a una acidosis hiperclorémica.
4. La falta de andrógenos suprarrenales en la mujer disminuye el vello axilar y pubiano con disminución de la libido y en el hombre puede disminuir la libido. En ambos géneros afecta la función inmunológica y la calidad de vida.

Insuficiencia adrenal central

Se diferencia de la anterior en que no se produce hiperpigmentación (debido a que las concentraciones de ACTH son indetectables), las alteraciones hidroelectrolíticas son menores (ya que la aldosterona está relativamente conservada por el sistema renina-angiotensina) y pueden aparecer otras manifestaciones relacionadas con la enfermedad hipofisaria o hipotalámica con la cual se relaciona. La insuficiencia adrenal central se puede subdividir en secundaria o hipofisaria y terciaria o hipotalámica.

Insuficiencia adrenal aguda

La ausencia súbita de cortisol y aldosterona se denomina crisis adrenal y se manifiesta con náuseas, vómito, dolor abdominal, hiperpotasemia e hipoglicemia [7]. Puede llegar a ser mortal si no se trata inmediatamente en forma adecuada con glucocorticoides, ya que se puede producir un estado de hipotensión resistente a los expansores plasmáticos, a los medicamentos vasopresores y a los inotrópicos positivos.

Frecuencia

En términos generales, la insuficiencia adrenal primaria es una enfermedad muy rara, pero por ello no deja de ser importante debido a la morbilidad y mortalidad con ella asociada [3, 4]. Tiene una prevalencia de 4,7 a 6,2 casos por millón de adultos por año, prevalencia que contrasta con la insuficiencia adrenal secundaria, que es mucho más frecuente, con 93 a 140 casos por millón de

adultos por año [11]. Para tener una idea de la magnitud de la insuficiencia adrenal basta tener en cuenta que en Estados Unidos se estima que hay unos seis millones de individuos con insuficiencia adrenal no diagnosticada y que ésta sólo se torna sintomática en situaciones de estrés fisiológico [7]. Además, se estima que al menos un cuarto de los individuos con una enfermedad autoinmune puede desarrollar otra de este tipo y una de ellas puede ser la insuficiencia adrenal [12, 21].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia adrenal son muy variables: pueden ir desde cursar por muchos años asintomática hasta presentarse como una enfermedad aguda, como una crisis adrenal como primera manifestación [7]. La insuficiencia adrenal de instalación aguda puede ser letal y en consecuencia el médico, si quiere salvar la vida del paciente, es responsable de un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado [10]. Las manifestaciones de la insuficiencia adrenal, tanto la primaria como la secundaria, son el resultado de la deficiencia de glucocorticoides, e incluyen debilidad, hipotensión arterial, hipoglicemia, pérdida de peso y molestias gastrointestinales.

En la insuficiencia adrenal primaria, junto con la pérdida de glucocorticoides hay pérdida de tejido secretor mineralocorticoide, lo cual ocasiona hipoaldosteronismo con pérdida de sodio, avidez por la sal, hipovolemia, hipotensión ortostática o franca, hiperkalemia y acidosis metabólica leve [7]. Debido a que la hipófisis y el hipotálamo están intactos, la falta de cortisol redundará en un aumento compensatorio crónico de ACTH y de la hormona estimulante de melanocitos (MSH por *Melanocyte-Stimulating Hormone*), dando lugar a hiperpigmentación mucocutánea que en ocasiones puede llegar a ser generalizada [7]. Además, cuando la insuficiencia adrenal primaria está mediada por mecanismos inmunológicos, como sucede en la adrenalitis autoinmune, se puede observar vitíligo [22] y, anemia perniciososa [23], entre otras manifestaciones asociadas. También se puede observar pérdida de vello axilar y pubiano, además de piel seca y pérdida de la libido en las mujeres con insuficiencia adrenal primaria, debido a que la corteza adrenal es responsable de la producción del 50% de la testosterona en la mujer [7], y en algunos casos en la secundaria, como la relacionada con corticoesteroides [24], debido a la deficiencia de esteroides sexuales, precursores de la dehidroepiandrosterona, manifestación que no se presenta en hombres, debido a que la síntesis testicular de andrógenos usualmente está conservada [7].

Los pacientes con insuficiencia adrenal secundaria usualmente no presentan síntomas relacionados con el hipoaldosteronismo, dado que la regulación más importante de la aldosterona proviene del sistema renina-angiotensina y del potasio plasmático, más que de la ACTH [7]. Tampoco se presenta hiperpigmentación porque los niveles sanguíneos de ACTH y de MSH usualmente son bajos [7]. Las claves adicionales para el diagnóstico de la insuficiencia adrenal secundaria se dan por los síntomas y signos concomitantes de hipogonadismo e hipotiroidismo con deficiencia de otras hormonas trópicas como la hormona luteinizante, la hormona folículo estimulante, la hormona estimulante de la tiroides y la hormona del crecimiento [7].

En el caso de tratamiento crónico con glucocorticoides, cada vez más utilizados por la comunidad médica, la insuficiencia adrenal se presenta como resultado de una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal [20]. Para que esto se produzca hay susceptibilidad individual a esta supresión y en lo que respecta a la dosificación de los esteroides y a la duración de la terapéutica, es variable [18]. En el caso de insuficiencia adrenal por esteroides, ésta se puede presentar: (1) con síntomas de insuficiencia adrenal clásica con manifestaciones como debilidad, fatiga, depresión e hipotensión; (2) como una crisis adrenal; (3) como disminución de la respuesta en situaciones de estrés, como una cirugía o una enfermedad; y (4) en algunos pacientes puede

pasar subclínica y desapercibida a no ser que se hagan los estudios y se detecte la insuficiencia con una respuesta aplanada del cortisol tras la administración exógena de ACTH sintética (1-24 ACTH), prueba de estímulo con cosintropina [18, 20].

La crisis adrenal es significativamente más severa en pacientes con insuficiencia adrenal primaria que en pacientes con insuficiencia adrenal secundaria, y es más frecuente en mujeres que presentan una endocrinopatía poliglandular y en pacientes mayores de 60 años [11].

En la **tabla 2** se resumen las manifestaciones clínicas, los hallazgos físicos y las alteraciones de laboratorio en la insuficiencia adrenal primaria [7].

Crisis adrenal

Tanto la insuficiencia adrenal primaria como la secundaria se pueden iniciar o agravar en el curso de la enfermedad con una crisis adrenal [7]. La crisis adrenal usualmente se precipita por situaciones de estrés tales como infecciones, traumatismos y cirugía [7]. En tales situaciones la reducción de reserva adrenal causa un déficit agudo de glucocorticoides, y en la insuficiencia adrenal primaria también de mineralocorticoides [7], crisis que si no se diagnostica y se trata adecuada

Tabla 2. Manifestaciones clínicas, hallazgos físicos y hallazgos de laboratorio en pacientes con insuficiencia adrenal primaria [7]

Parámetro	Frecuencia
Síntomas	
Debilidad, cansancio, fatiga	100%
Anorexia	100%
Síntomas gastrointestinales	92%
Náuseas	86%
Vómito	75%
Constipación	33%
Dolor abdominal	31%
Diarrea	16%
Avidez por la sal	16%
Mareo (hipotensión) postural	12%
Dolores osteomusculares	6% a 13%
Signos	
Pérdida de peso	100%
Hiperpigmentación (en la forma primaria)	94%
Hipotensión arterial, con TA sistólica por debajo de 100 mm de Hg	88% a 94%
Vitíligo	10% a 20%
Calcificación auricular	5%
Hallazgos de laboratorio	
Trastornos electrolíticos	92%
Hiponatremia	88%
Hiperkalemia	64%
Hipercalcemia	64%
Azoemia	55%
Anemia	40%
Eosinofilia	17%

y oportunamente, se relaciona con altas tasas de morbimortalidad [2-4]. El cuadro clínico de la crisis adrenal incluye fiebre alta (sin una fuente de infección evidente), deshidratación, náuseas, vómito e hipotensión que evoluciona rápidamente al shock circulatorio y si coexiste con un déficit de mineralocorticoides puede haber hiperkalemia e hiponatremia, elevación de la urea y pérdida de líquidos extracelulares [7]. En la **tabla 3** se resumen las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio de la crisis adrenal [7].

Tabla 3. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio en la crisis adrenal [7]

Deshidratación, hipotensión o shock de mayor proporción a la enfermedad presente al momento de la crisis
Náuseas y vómito con historia de pérdida de peso y anorexia
Dolor abdominal, incluso con abdomen agudo
Fiebre inexplicable
Hiperpigmentación o vitíligo
Presencia de otras deficiencias endocrinas de origen autoinmune, como hipotiroidismo o falla gonadal
Hipoglicemia inexplicable
Hiponatremia, hiperkalemia, azoemia, hipercalcemia o eosinofilia en sangre periférica

El laboratorio en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal

El reconocimiento y tratamiento oportunos de la insuficiencia adrenal son críticos, de ahí la importancia del acertado manejo de las pruebas de diagnóstico. Es así, como el médico ante la más mínima manifestación clínica debe pensar en esta posibilidad y proceder a ordenar los estudios pertinentes. Los estudios relacionados con el laboratorio clínico en el diagnóstico y manejo de la insuficiencia adrenal van desde aquellos considerados como generales, mal llamados “de rutina”, hasta los especializados, como la medición de hormonas en forma independiente y las pruebas dinámicas o funcionales, que serán analizadas a continuación.

Pruebas básicas en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal

Todo paciente con cuadro clínico sospechoso de insuficiencia adrenal, tanto primaria como secundaria, debe tener al menos los siguientes estudios: hemograma completo, ionograma (sodio, potasio, cloro), calcio, función renal (urea y creatinina) y función hepática (alanino y aminotransferasas, gamaglutamiltransferasa) [7].

Pruebas hormonales en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal

Ante la más mínima sospecha de una insuficiencia adrenal, en primera instancia se debe solicitar la medición de cortisol matinal y ACTH en sangre.

El nivel sanguíneo del cortisol matutino, entre las 6:00 AM y las 8:00 AM, es de gran utilidad para orientar el estudio del paciente en quien se sospeche el diagnóstico de insuficiencia adrenal. El cortisol matutino, en individuos no estresados, es indicativo del pico de activación endógena de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal [25]; sin embargo, un rango normal, entre 9 y 25 µg/dL no es suficiente para diferenciar adecuadamente un paciente con insuficiencia adrenal de un individuo normal [25] y es así como el 15% de los pacientes con insuficiencia adrenal primaria tiene un cortisol matutino dentro de los rangos de referencia considerados como normales [25]. El cortisol es de vital importancia en los pasos a seguir: si está por encima de 18 µg/dL, en la práctica, descarta la posibilidad de una insuficiencia adrenal y si está por debajo de 3 µg/dL, para algunos autores [10, 26], o por debajo de 5 µg/dL,

para otros [27], confirma el diagnóstico. En un paciente con sospecha clínica, un cortisol por debajo de 18 mg/dL es sugestivo de insuficiencia adrenal y en este caso está indicado avanzar con pruebas dinámicas para establecer o descartar el diagnóstico de insuficiencia adrenal [28]. Cuando por alguna circunstancia no se dispone de la medición del cortisol sanguíneo o los valores no son concluyentes, otra alternativa es medir el cortisol libre en orina, pero como en el caso anterior, hasta el 20% de los pacientes con insuficiencia adrenal pueden tener valores dentro de los límites considerados como normales (en menores de 10 años, entre 2 y 27 $\mu\text{g}/\text{día}$; de 10 a 20 años, entre 5 y 55 $\mu\text{g}/\text{día}$; y, en adultos, entre 20 y 90 $\mu\text{g}/\text{día}$) [25]. Además, se deben tener en cuenta las variaciones en la concentración de cortisol, ya que el cortisol tiene un comportamiento circadiano, como se muestra en la **figura 3**.

A su vez, la medición de la ACTH es importante para el diagnóstico diferencial de la insuficiencia adrenal: si es primaria, la ACTH usualmente estará por encima de 100 pg/mL [27].

Pruebas dinámicas en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal

Las pruebas dinámicas, también conocidas como funcionales, consisten en estimular o inhibir una hormona determinada, para investigar la capacidad de reserva o su estado de regulación [7]. Las pruebas dinámicas, que no son exclusivas de endocrinología, se utilizan en los estados de hipofunción e hiperfunción, especialmente cuando el diagnóstico no se puede establecer con determinaciones únicas en sangre u orina [7]. En el caso de la insuficiencia adrenal se han desarrollado varias pruebas dinámicas; entre ellas, la prueba de tolerancia a la insulina, la prueba de estímulo con metirapona, la prueba de estímulo con cosintropina y la prueba de estímulo con CRH, pruebas que serán analizadas en detalle a continuación.

Prueba de tolerancia a la insulina

La prueba de tolerancia a la insulina se introdujo en la práctica médica en 1969, como una prueba para el diagnóstico de la insuficiencia adrenal secundaria al uso prolongado de esteroides [29], y con el tiempo se constituyó en el “estándar de oro” de las pruebas para el estudio de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal [11, 30, 31].

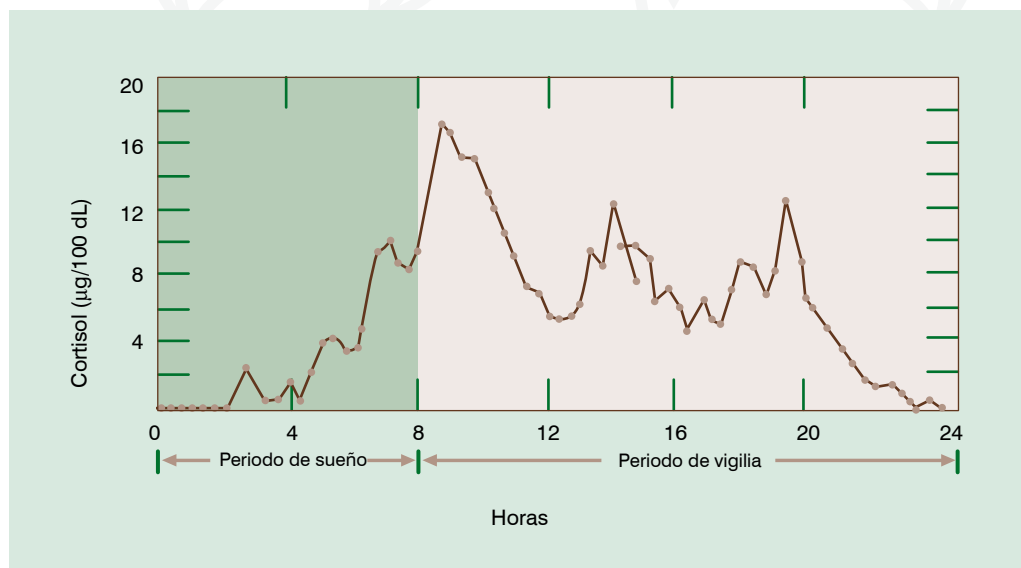


Figura 3. Comportamiento del cortisol a través del día.

Propósito de la prueba

Evaluar de la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la capacidad de la hipófisis para liberar hormona del crecimiento.

Principio en que se fundamenta la prueba

La hipoglicemia, inducida por la insulina, actúa como un potente factor de estrés que hace que en el hipotálamo se estimule la liberación de la CRH. Si el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal está intacto, la hipoglicemia induce aumento de la ACTH y del cortisol, así como también de la hormona del crecimiento y de la prolactina.

Aspectos preanalíticos a tener en cuenta

Al momento de la prueba, el paciente debe tener un ayuno de al menos 8 horas y debido a que en el curso de la prueba puede presentarse hipoglicemia severa, el paciente debe estar hospitalizado y en todos los casos permanentemente vigilado por el médico y con una dextrosa al 50% lista para ser usada en caso de que se presenten convulsiones o coma [29]. Para la aplicación de la insulina, así como para la toma de las muestras de sangre, se debe utilizar otra vena y en ningún momento la vena con la venoclisis de reserva, que siempre debe estar disponible para una emergencia [27].

Procedimiento

- Antes de aplicar la droga de estímulo, se toma la muestra basal para cortisol y glicemia; y si es del caso, se toma muestra para determinar la hormona del crecimiento.
- Se infunden 0,1 U/kg de peso de insulina cristalina en un bolo. En pacientes con sobrepeso, con diabetes mellitus tipo 2, con sospecha de síndrome de Cushing o con sospecha de acromegalia, se recomienda una dosis mayor de insulina, dosis que oscila entre 0,15 y 0,25 U/kg de peso [7, 29]; si no se alcanza el nivel de hipoglicemia (<40 mg/dL), se repite la dosis de insulina.
- Se deben tomar muestras para cortisol, y hormona del crecimiento cuando se requiere evaluar esta función, a los -30, basal, 30, 45, 60 y 90 minutos (en total 6 muestras), siendo igual para la glucosa pero sin muestra a los -30 minutos. Al cabo de los 30 minutos de haber aplicado la insulina, el paciente debe estar en hipoglicemia (≤ 40 mg/dL) en sangre capilar, si no se logra el nivel hay que volver a inyectar insulina y considerar tiempo basal otra vez.

Valores de referencia

En individuos con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal intacto, el cortisol basal se debe incrementar por encima de 18 $\mu\text{g/dL}$ para algunos autores [32] y por encima de 20 $\mu\text{g/dL}$ para otros [7, 10], en cualquier punto de la curva bajo estado de hipoglicemia inducida, y la hormona del crecimiento se debe aumentar al menos en 5 ng/mL, alcanzando valores superiores a 10 ng/mL en la mayoría de los individuos [27], como se observa en la **figura 4**.

Uso de la prueba

La prueba de tolerancia a la insulina es útil en la evaluación de la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y para determinar la capacidad de la hipófisis para liberar hormona del crecimiento. La prueba es útil en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal, en el

diagnóstico de la deficiencia de la hormona del crecimiento y en el diagnóstico del síndrome de Cushing.

En el diagnóstico de la insuficiencia adrenal

A pesar de que la prueba es el estándar de oro para evaluar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, debido a la complejidad de la misma y al alto riesgo a que es sometido el paciente, además de disponer de otras pruebas de mayor facilidad y de menor riesgo, la prueba de tolerancia a la insulina sólo se hace ocasionalmente [27].

En el diagnóstico de la deficiencia de hormona del crecimiento

Como en el caso anterior y por las mismas circunstancias, la prueba de tolerancia a la insulina sólo se usa ocasionalmente en el estudio de pacientes con sospecha de insuficiencia de hormona del crecimiento [27]. En los casos en donde se hace el diagnóstico de insuficiencia de hormona del crecimiento, no alcanza un valor por encima de 10 ng/mL en ninguno de los puntos de la curva bajo estado de hipoglicemia inducida [27].

En el diagnóstico del síndrome de Cushing

Como en los casos anteriores y por circunstancias similares, la prueba de tolerancia a la insulina rara vez estaría indicada en el diagnóstico del síndrome de Cushing [27]. En los pocos casos en los cuales podría estar indicada es en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing versus un seudosíndrome de Cushing, en donde una respuesta normal favorece el diagnóstico de este último [33].

Observaciones adicionales

A pesar de que la prueba de tolerancia a la insulina es el “estándar de oro” en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal, en la práctica ésta es una prueba de tercer nivel y su uso en la clínica es excepcional; por ejemplo, si un paciente tiene un cortisol matutino por debajo de 5 µg/dL o en la orina por debajo de 20 µg/día, se confirma el diagnóstico de insuficiencia adrenal y en consecuencia no es necesario someter al paciente a los riesgos de esta prueba [27]. Además, la prueba está contraindicada en pacientes mayores de 60 años y en personas con antecedentes de convulsiones, enfermedad coronaria, enfermedades cerebrovasculares y diabetes tipo 1 [30, 34]. Sin embargo, un estudio reciente cuyo objetivo era demostrar la seguridad y utilidad de la prueba de hipoglicemia en la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, incluyó 197 pacientes consecutivos durante 18 meses

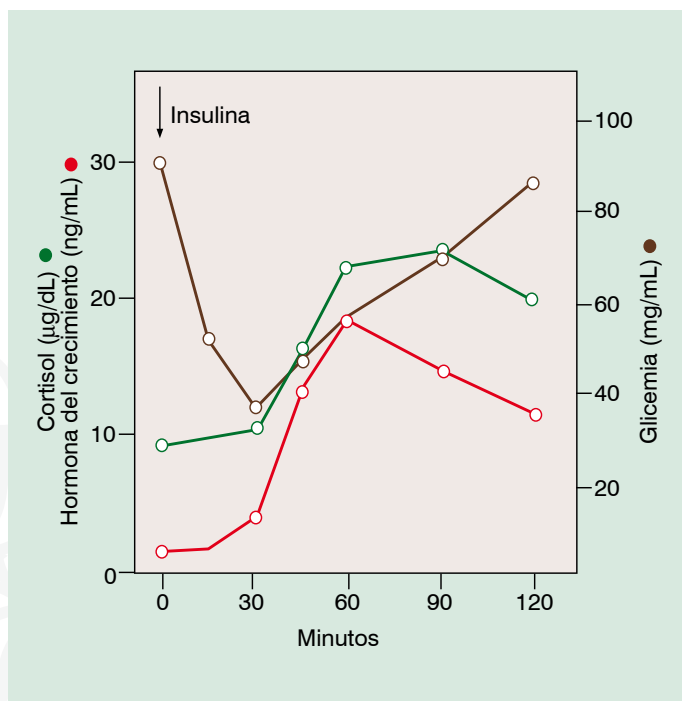


Figura 4. Prueba de tolerancia a la insulina. Respuesta esperada, en una persona saludable, a un estímulo inducido con 0,15 U/kg de insulina.

con edad promedio de $41,8 \pm 16,4$ (13-76) años. Todos los pacientes tenían antecedentes de enfermedades hipofisarias y fueron sometidos a la prueba de tolerancia a la insulina; la dosis estándar de insulina cristalina fue de 0,15 U/kg (acromegalia o diabetes mellitus tipo 2 se les dio 0,2 U/kg de peso y pacientes con cortisol basal menor de 3,63 $\mu\text{g/dL}$, 0,1 U/kg de peso). No se reportaron eventos adversos significativos incluso en los mayores de 65 años (15 pacientes). Sin embargo, el número de pacientes mayores de 60 años es limitado para extender la recomendación al resto de la población en el mismo grupo etáreo [31]. Asimismo, la prueba de tolerancia a la insulina tiene algunas limitaciones en términos de reproducibilidad y claridad en los puntos de corte para el diagnóstico [35] y en la medida en que se mejora la especificidad de la prueba (ausencia de resultados falsos negativos), se deben alcanzar niveles de hipoglicemia alrededor de 30 mg/dL, situación que podría ser de alto riesgo para los pacientes [10, 27].

Finalmente, la prueba se ha estandarizado utilizando insulina regular y hasta hace poco no existían informes con análogos de insulina de acción ultracorta. Recientemente se utilizó insulina lispro y se encontró que ejerce una acción más rápida y que la duración de la hipoglucemia es menor comparada con la insulina regular durante la prueba de tolerancia a la insulina, lo cual puede reducir la incomodidad para el paciente, los efectos secundarios y ser segura para esta indicación. Las dosis requeridas de insulina lispro fueron comparables con las de insulina regular.

Prueba de estímulo con metirapona

La prueba de estímulo con metirapona fue desarrollada en 1959 específicamente para la evaluación de la reserva de la hipófisis [36]. Originalmente la prueba fue diseñada administrando 500 a 650 mg de metirapona por seis veces (una dosis cada 6 horas), con medición de los niveles séricos de cortisol y los 17-hidroxiesteroides después de dos días [36]. Con el tiempo ha tenido algunas modificaciones en la dosis de metirapona, el tiempo de la prueba y los analitos a medir. Hoy es la prueba mejor estandarizada y la que se utiliza en la clínica es la conocida como “dosis única de metirapona a media noche” con medición matutina de cortisol, 11-deoxicortisol y ACTH en sangre [30, 37].

Propósito de la prueba

Valoración de la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal [38]. La prueba se utiliza para establecer o confirmar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, ya sea de origen primaria o secundaria [39, 40] y en el estudio de pacientes con sospecha de síndrome de Cushing [41].

Principio en que se fundamenta la prueba

La metirapona inhibe a una enzima esteroidea, la 11-beta hidroxilasa, que convierte el 11-desoxicortisol en cortisol; la caída resultante en los niveles de cortisol sérico normalmente estimulan el hipotálamo y la hipófisis para que secreten CRH y ACTH; esta última intenta luego estimular la corteza suprarrenal para producir el cortisol. Debido a que la enzima está inhibida, el 11-desoxicortisol se acumula en la sangre y en la orina, en donde puede ser detectado mediante la determinación de los 17-hidroxycorticoides (17-OHCS) [30].

Aspectos preanalíticos a tener en cuenta

Se debe documentar y suspender si es posible el uso de medicamentos que puedan interferir con el bloqueo de la 11-beta hidroxilasa.

Procedimiento

Como se ha expresado, la prueba puede realizarse con protocolos diferentes: de dosis única y dosis múltiples, pero el que más se utiliza en la clínica es el de dosis única de metirapona a media noche [30, 37], cuyo procedimiento es el siguiente [37]:

Se administra, a media noche, entre las 11 PM y las 12 PM, 30 mg/kg de metirapona (Metopirona® de Novartis, en capsulas de 250 mg), o de acuerdo con el peso a las siguientes dosis: 2 g para personas menores de 70 kg, 2,5 g con para las personas entre 70 kg y 90 kg, y 3 g para las mayores de 90 kg. Para minimizar las reacciones gástricas, inherente a la toxicidad de la metirapona, la droga se debe tomar con leche, yogurt o comida ligera [42].

En la mañana siguiente a la ingestión de la metirapona, entre las 7:30 AM y las 9:30 AM, se toma una muestra de sangre para medir cortisol, 11-desoxicortisol y ACTH [42].

Valores de referencia

Cuando se hace siguiendo el protocolo de la dosis única de metirapona, la función adrenal se considera adecuada cuando el cortisol se suprime a niveles por debajo de 5 µg/dL (lo cual significa que la metirapona actuó inhibiendo la 11-beta hidroxilasa), el 11-deoxicortisol se eleva por encima de 7 µg/dL y la ACTH por encima de 75 pg/mL (ver **figura 5**) [42].

Uso de la prueba

Si la prueba se hace siguiendo estrictamente el protocolo y teniendo en cuenta algunas observaciones como las que se analizarán a continuación, la prueba con metirapona es el método más sensible para detectar la insuficiencia adrenal [30, 37, 43]. En el caso del síndrome de Cushing, la prueba de metirapona es de utilidad en el diagnóstico etiológico del síndrome ACTH-dependiente [41, 44].

Uso de la prueba en la hiperplasia adrenal congénita

En el caso de la hiperplasia adrenal congénita, la 17-hidroxi-progesterona debe estar por encima de 1.500 ng/dL a los 30 ó 60 minutos, o con un aumento de más de 1.333 ng/dL sobre el valor basal en 30 ó 60 minutos [45].

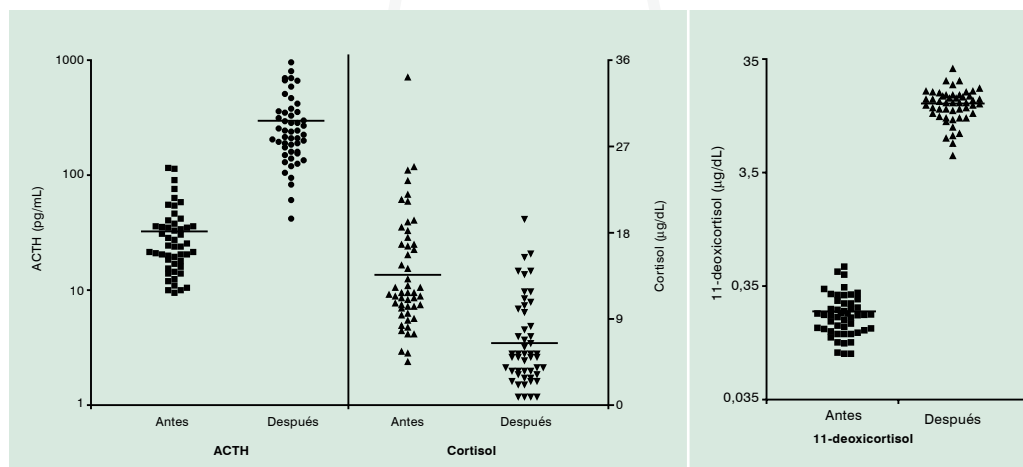


Figura 5. Prueba con metirapona en personas saludables. Respuesta de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) plasmática (panel izquierdo), cortisol (panel central) y 11-deoxicortisol (panel derecho) a la metirapona (2, 2,5 ó 3 g orales, dependiendo del peso en kg, tomada la noche previa al examen) en 50 personas saludables [48].

Observaciones adicionales

La metirapona no está disponible en la farmacopea colombiana. La prueba debe ser observada con sumo cuidado cuando existe una fuerte sospecha de una insuficiencia suprarrenal primaria, de tal manera que se puedan instalar medidas de apoyo en caso de que se precipite una crisis suprarrenal, sobre todo cuando se utilizan los protocolos largos [30, 46]. La prueba puede resultar alterada por interferencia de algunos medicamentos como la fenitoína, el fenobarbital, la rifampicina, el mitotane y los corticosteroides que aumentan el metabolismo de la metirapona, lo cual reduce la concentración de la droga en la sangre y en consecuencia el bloqueo de la 11-beta hidroxilasa no se alcanza, motivo por el cual estos medicamentos se deben suspender varios días antes de hacer la prueba [30, 47, 48].

Prueba de estímulo con cosintropina

Sinónimos

Prueba de Cortrosyn®, prueba de estímulo con ACTH sintética (1-24 ACTH).

Propósito de la prueba

Valoración de la capacidad secretora de la glándula suprarrenal y diferenciación entre la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria.

Principio que fundamenta la prueba

La cosintropina, en el contexto de las pruebas de función adrenal, se refiere a un polipéptido sintético con actividad adrenocorticotrópica; es también conocida como ACTH (1-24), 1-24 ACTH, cosintropin, tetracosactido, tetracosactrina y comercialmente como Cortrosyn® o Synacthen®. La cosintropina estimula la secreción de cortisol y otros corticosteroides de la corteza adrenal y por lo tanto se puede utilizar como un estímulo para evaluar una posible insuficiencia adrenal [38]. Para la prueba de estímulo con cosintropina existen dos protocolos: a dosis estándar, usando una dosis farmacológica, en donde el estímulo se hace aplicando 250 µg de cosintropina [38, 48-52], y a dosis baja, usando una dosis fisiológica, en donde el estímulo se hace aplicando 1 µg de cosintropina [53-55]. Con algunas excepciones que se analizarán más adelante, la elección de la dosis de estímulo a utilizar obedece más a la disponibilidad de la cosintropina, que comercialmente viene en ampollas de 250 µg, que al desempeño mismo de la prueba [56].

Aspectos preanalíticos a tener en cuenta

Debido a las variaciones circadianas del cortisol, la prueba debe hacerse antes de las 10 AM, de acuerdo con el siguiente protocolo:

Procedimiento

- Se toma una muestra de sangre para estudio basal de cortisol.
- Dependiendo del tipo de estímulo, se aplican 250 µg de cosintropina por vía venosa o intramuscular para la prueba a dosis estándar o 1 µg de cosintropina intramuscular para la prueba a dosis baja. Para obtener 1 µg de cosintropina partiendo de la presentación comercial del medicamento, en la **tabla 4** se explica cómo hacer las diluciones para su preparación.
- Se toman muestras de sangre a los 30 y 60 minutos después de haber aplicado el estímulo para el estudio de cortisol.

Tabla 4. Preparación de cosintropina para dosis baja (1 µg)

1. Usando una jeringa de 1 mL, de la ampolla convencional que contiene 250 µg cosintropina, se toman 0,2 mL que equivalen a 50 µg de cosintropina
2. Los 50 µg se inyectan en un vial que contenga 24,8 mL de solución salina estéril para producir una solución que contiene 2 µg de cosintropina por mililitro de solución
3. Utilizando una jeringa de 1 mL, dependiendo de la dosis a utilizar, de la última solución se toman 0,5 mL para un estímulo con 1 µg ó 0,25 mL para un estímulo con 0,5 µg

Nota: la preparación bien conservada y bajo refrigeración a 4°C es estable hasta por 4 meses sin que decline la actividad biológica [64].

Valores de referencia

Independiente de la dosis de estímulo utilizada, el cortisol en un individuo con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal intacto debe aumentar por encima de 18 µg/dL o más de 7 µg/dL con relación al nivel basal en los 30 ó 60 minutos después de haber recibido el estímulo [49, 57].

Interpretación de la prueba

Insuficiencia adrenal

La respuesta normal a la cosintropina consiste en un aumento del cortisol plasmático de al menos 7 µg/dL por encima del valor basal (a menos que el valor basal exceda ya los límites normales), con un nivel máximo a los 60 minutos excediendo 18 µg/dL [49, 58]. Una respuesta normal descarta la insuficiencia suprarrenal primaria, como se observa en la **figura 6**. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria habitualmente muestran una respuesta plana o ausente a la cosintropina, pero pueden ocasionalmente ofrecer una respuesta normal si la insuficiencia tiene sólo de 4 a 6 semanas de haberse desarrollado. Si se obtiene una respuesta inferior, la evaluación de la respuesta de aldosterona y los niveles de ACTH pueden ser útiles para diferenciar la insuficiencia primaria de la secundaria.

En la insuficiencia adrenal primaria, los niveles basales de aldosterona son bajos y no hay respuesta a la cosintropina. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, los niveles basales de aldosterona pueden ser bajos o normales, pero a los 30 minutos existe un aumento de la aldosterona de al menos 4 ng/dL en respuesta a la cosintropina. Los niveles basales de ACTH en la insuficiencia adrenal primaria generalmente son superiores a 250 pg/mL, mientras que los niveles en la insuficiencia adrenal secundaria (hipofisaria) son bajos o normales bajos (<50 pg/mL).

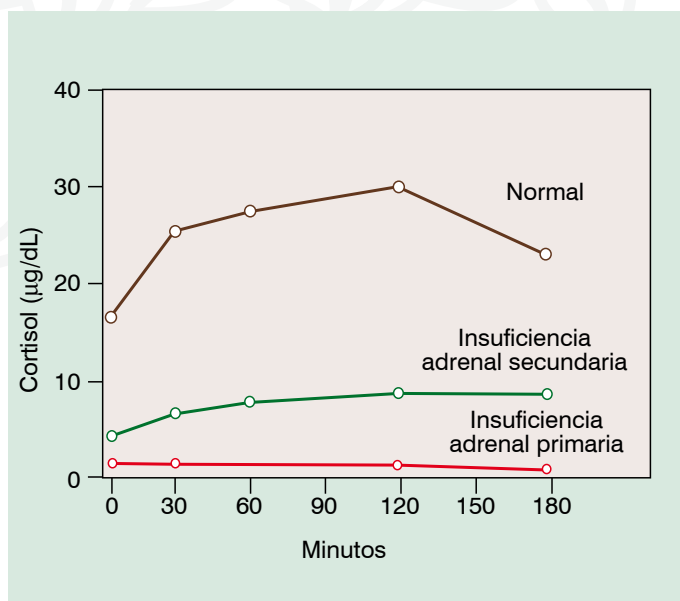


Figura 6. Prueba de estímulo con cosintropina (ACTH sintética).

Hiperplasia adrenal congénita

En el caso del diagnóstico de la hiperplasia adrenal congénita, el diagnóstico se puede soportar con la prueba de estímulo con cosintropina a dosis estándar [45]. En el caso de la hiperplasia adrenal congénita, la 17-hidroxi-progesterona debe estar por encima de 1.500 ng/dL a los 30 ó 60 minutos, o mostrar un aumento de más de 1.333 ng/dL sobre el valor basal en 30 ó 60 minutos [45].

Observaciones adicionales

Si la muestra no se procesa en el mismo día en que se hace la prueba, se debe guardar congelada hasta que se procese [27]. Hay informes esporádicos de resultados falsos negativos para insuficiencia adrenal secundaria con la prueba de estímulo con cosintropina a dosis de estímulo de 250 µg [6], y en este caso se ha observado que la prueba con dosis baja tiene mejor desempeño diagnóstico, aunque no es tan sensible como la prueba de tolerancia a la insulina y prueba de estímulo con metirapona [6, 59, 60].

Puede hacerse en cualquier momento del día administrando 250 µg de cosintropina intramuscular o intravenosa y posteriormente medir los niveles de cortisol sérico o plasmático 30 a 60 minutos después [6]. Teniendo en cuenta estos puntos de corte, la especificidad es aproximadamente del 95%, por lo tanto una prueba de cosintropina positiva incrementa sustancialmente la posibilidad que un paciente tenga insuficiencia adrenal, pero una prueba negativa sólo disminuye modestamente la posibilidad de que el paciente tenga este diagnóstico; por lo tanto, la prueba es útil para confirmar la enfermedad pero no para descartarla. Por su sensibilidad limitada, cuando la prueba es normal pero la probabilidad preprueba es alta, deben utilizarse métodos que tengan una mejor sensibilidad [61]. Ni la prueba de tolerancia a la insulina ni la prueba con cosintropina (ACTH) estima de forma correcta el estado posquirúrgico del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en el periodo posquirúrgico temprano y su uso no está indicado [62]. Se recomienda que las pruebas dinámicas para el diagnóstico posquirúrgico se realicen en el posoperatorio tardío. Una opción es reemplazar de forma fisiológica los glucocorticoides hasta que se pueda realizar una evaluación completa del eje [56]. Otros autores han encontrado que la respuesta a 1 µg de cosintropina es más sensible que la prueba con 250 µg de cosintropina, pues el nivel alcanzado en plasma es más cercano al rango fisiológico [63].

Prueba de estímulo con CRH

Esta prueba se utiliza para distinguir entre la insuficiencia adrenal crónica secundaria o hipofisaria y la insuficiencia adrenal crónica terciaria o hipotalámica. En ambas condiciones los niveles de cortisol son bajos en el estado basal y siguen siendo bajos después de la aplicación intravenosa de CRH recombinante humana. En los pacientes con insuficiencia adrenal crónica secundaria, hay poco o nada de respuesta de la ACTH plasmática, mientras que en pacientes con insuficiencia adrenal crónica terciaria hay una respuesta exagerada y prolongada de la ACTH plasmática al estímulo con la CRH recombinante, que no es seguida por una respuesta apropiada de cortisol [65, 66].

Conclusiones

La insuficiencia adrenal es una enfermedad que a pesar de ser relativamente poco común es de vital importancia que el médico esté en condiciones de reconocerla oportunamente, ya que puede cambiar significativamente la morbilidad y la mortalidad con ella relacionadas. Finalmente, en la **figura 7** se muestra un algoritmo para estudio del paciente con sospecha de insuficiencia adrenal crónica [6].

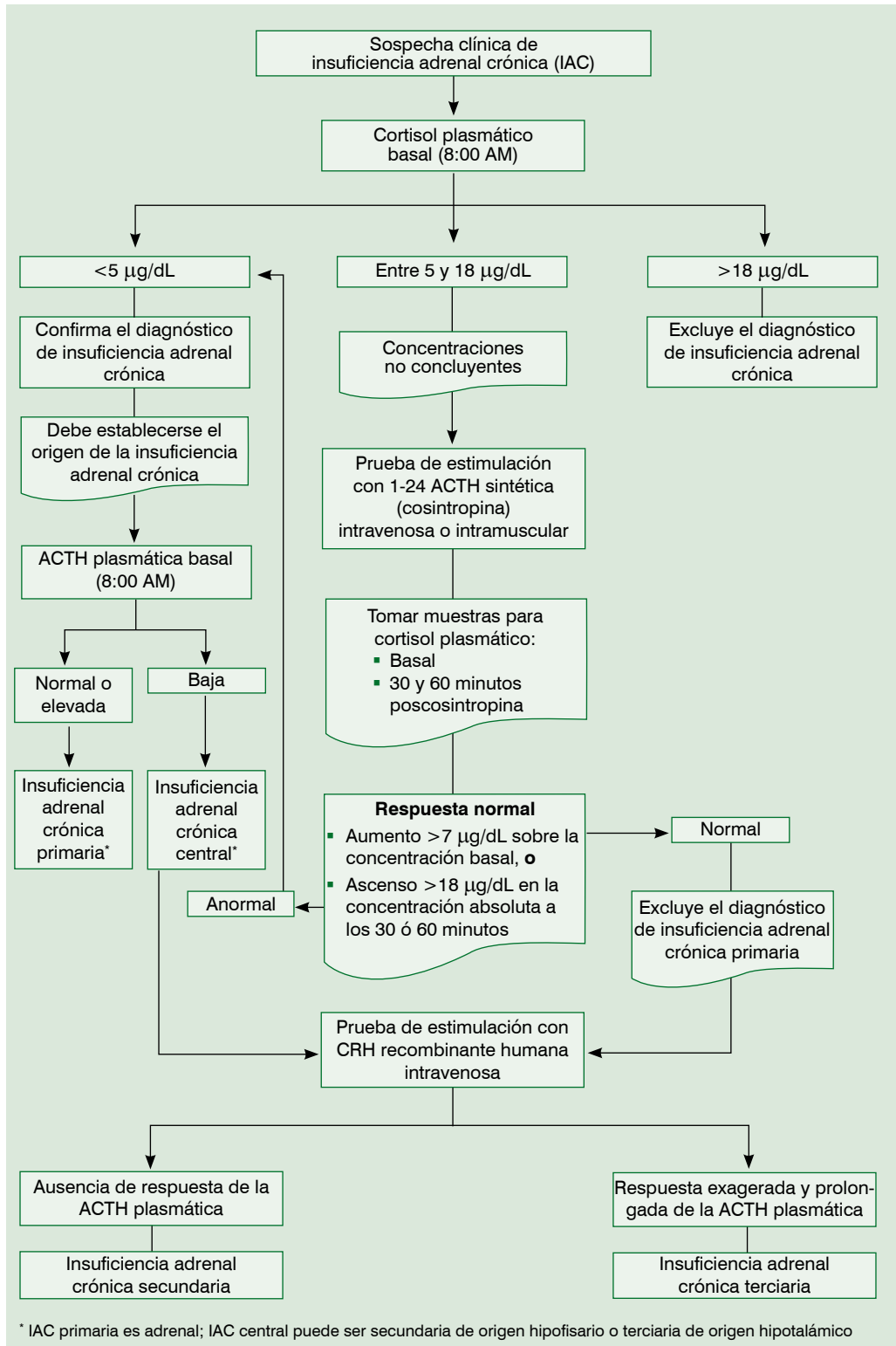


Figura 7. Algoritmo para el estudio del paciente con sospecha de insuficiencia adrenal crónica.

Abstract: The diagnosis of adrenal insufficiency is suspected by clinical findings and is confirmed by laboratory tests. Primary adrenal insufficiency is caused by a lesion in the adrenal glands, while secondary adrenal insufficiency may be caused by hypopituitarism due to hypothalamic-pituitary disease, or it may result from suppression of the hypothalamic-pituitary axis by steroids. Clinical findings of primary adrenal insufficiency include fatigue, anorexia, diarrhea, joint and muscle pain, and darkening of the skin. The clinical findings of secondary adrenal insufficiency are similar to that of primary adrenal insufficiency; however, there is no hyperpigmentation. The clinician is often faced with a patient presenting non-specific symptoms and the diagnosis of adrenal insufficiency may not be considered. An ideal screening test would be economic, convenient and safe, and have high sensitivity and specificity. Unfortunately, no available test meets all of these criteria. Measurement of basal cortisol is an inexpensive and convenient screening test that can include (if $<3 \mu\text{g/dL}$ or $<5 \mu\text{g/dL}$, according to different authors) or exclude (if $>18 \mu\text{g/dL}$) adrenal insufficiency; however, most patients will have intermediate values and will require dynamic testing. This module discusses the use of dynamic tests, including insulin tolerance test, metyrapone stimulation test, and cosyntropin stimulation test as inducers agents for cortisol secretion. Finally, an algorithm to study the patient with a possible diagnosis of adrenal insufficiency is presented.

Key words: adrenal insufficiency, cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticotropin releasing hormone (CRH), insulin tolerance test, metyrapone stimulation test, cosyntropine stimulation test.

Arango-Toro C, Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. Dynamic testing in endocrinology: Adrenal insufficiency. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 211-231.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 74. Editora Médica Colombiana S.A. 2009®.

Received on april 1, 2009; accepted on may 7, 2009.

Bibliografía

1. **Bouillon R.** Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 767-775, ix.
2. **Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, Quinkler M, et al.** Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3912-3922.
3. **Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al.** Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; 357: 425-431.
4. **Berghorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G.** Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4849-4853.
5. **Wurtman RJ, Pohorecky LA, Baliga BS.** Adrenocortical control of the biosynthesis of epinephrine and proteins in the adrenal medulla. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 411-426.
6. **Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM.** Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139: 194-204.
7. **Stewart PM.** The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology* (ed 11th edition). Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2008: 445-504.
8. **Carey RM.** The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1103-1105.
9. **Betterle C, Volpato M, Pedini B, Chen S, Smith BR, Furmaniak J.** Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 618-622.

10. **Salvatori R.** Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005; 294: 2481-2488.
11. **Arlt W, Allolio B.** Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-1893.
12. **Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F.** Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 225-233.
13. **Arlt W.** The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1059-1067.
14. **Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP.** Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 167-183.
15. **Schatz DA, Winter WE.** Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 339-352.
16. **Majeroni BA, Patel P.** Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician* 2007; 75: 667-670.
17. **Xarli VP, Steele AA, Davis PJ, Buescher ES, Rios CN, Garcia-Bunuel R.** Adrenal hemorrhage in the adult. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 211-221.
18. **Krasner AS.** Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999; 282: 671-676.
19. **Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, et al.** Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 320-326.
20. **Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridder-skamp P.** The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326: 226-230.
21. **Betterle C, Greggio NA, Volpato M.** Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1049-1055.
22. **Pal SK, Ghosh KK, Panja RK, Banerjee PK.** Adrenocortical function in vitiligo. *Clin Chim Acta* 1981; 113: 325-327.
23. **Graner JL.** Addison, pernicious anemia and adrenal insufficiency. *CMAJ* 1985; 133: 855-857, 880.
24. **Bagchi N, Komanicky P.** Loss of pubic and axillary hair following treatment with glucocorticoids. *Am J Med Sci* 1989; 297: 263-264.
25. **Snow K, Jiang NS, Kao PC, Scheithauer BW.** Biochemical evaluation of adrenal dysfunction: the laboratory perspective. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 1055-1065.
26. **Oelkers W, Diederich S, Bahr V.** Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 259-264.
27. **Jacobs DS, Garg U, Oxley DK, Shideler C, H.J. G, DeMott WR, et al.** Chemistry. In: Jacobs D, DeMott W, Oxley D, eds. *Laboratory test handbook* (ed 5th ed). Hudson (Cleveland), OH: Lexi-Comp, Inc; 2001: 75-302.
28. **Hagg E, Asplund K, Lithner F.** Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 221-226.
29. **Plumpton FS, Besser GM.** The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Br J Surg* 1969; 56: 216-219.
30. **Grinspoon SK, Biller BM.** Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-931.
31. **Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tor-mey W, Agha A.** Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 603-607.
32. **Nelson JC, Tindall DJ, Jr.** A comparison of the adrenal responses to hypoglycemia, metyrapone and ACTH. *Am J Med Sci* 1978; 275: 165-172.
33. **Ceroni L, Cota D, Pasquali R.** [Pseudo-Cushing syndrome. Physiopathologic aspects and differential diagnosis]. *Minerva Endocrinol* 2000; 25: 47-54.
34. **Arlt W.** Adrenal insufficiency. *Clin Med* 2008; 8: 211-215.
35. **Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, Strakosch CR, Crosbie GV, Walters MM, et al.** The insulin hypoglycemia test: hypoglycemic criteria and reproducibility. *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 524-530.
36. **Liddle GW, Estep HL, Kendall JW, Jr., Williams WC, Jr., Townes AW.** Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 875-894.
37. **Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ.** The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 603-609.
38. **Nieman LK.** Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 74-82.
39. **Dolman LI, Nolan G, Jubiz W.** Metyrapone test with adrenocorticotrophic levels. Separating primary from secondary adrenal insufficiency. *JAMA* 1979; 241: 1251-1253.

40. **Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Gruccio DA, Winyard PJ, Moshang T, Jr.** The new highly sensitive adrenocorticotropin assay improves detection of patients with partial adrenocorticotropin deficiency in a short-term metyrapone test. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7: 317-324.
41. **Inagaki M, Akizuki N, Kugaya A, Fujii H, Akechi T, Uchitomi Y.** Metyrapone for Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1246.
42. **Spiger M, Jubiz W, Meikle AW, West CD, Tylor FH.** Single-dose metyrapone test: review of a four-year experience. *Arch Intern Med* 1975; 135: 698-700.
43. **Berneis K, Staub JJ, Gessler A, Meier C, Girard J, Muller B.** Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5470-5475.
44. **Sparks LL, Smilo RP, Pavlatos FC, Forsham PH.** Experience with a rapid oral metyrapone test and the plasma ACTH content in determining the cause of Cushing's syndrome. *Metabolism* 1969; 18: 175-192.
45. **Addison GM.** Biochemical basis of pediatric disease. In: Soldin SJ, Rifai N, Hicks JMB, eds. *Biochemical basis of pediatric disease*. Washington, D.C.: AACCC Press, American Association of Clinical Chemistry; 1992: 228-229.
46. **Hartzband PI, Van Herle AJ, Sorger L, Cope D.** Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction: comparison of ACTH stimulation, insulin-hypoglycemia and metyrapone. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 769-776.
47. **Meikle AW, Jubiz W, Matsukura S, West CD, Tyler FH.** Effect of diphenylhydantoin on the metabolism of metyrapone and release of ACTH in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 1553-1558.
48. **Endert E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM.** Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: Adrenal insufficiency. *Neth J Med* 2005; 63: 435-443.
49. **Watts NB, Tindall GT.** Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. *JAMA* 1988; 259: 708-711.
50. **Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, et al.** Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 773-778.
51. **Daidoh H, Morita H, Mune T, Murayama M, Hanafusa J, Ni H, et al.** Responses of plasma adrenocortical steroids to low dose ACTH in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 311-315.
52. **Villabona CV, Koh C, Panergo J, Reddy A, Fogelfeld L.** Adrenocorticotropin hormone stimulation test during high-dose glucocorticoid therapy. *Endocr Pract* 2009; 15: 122-127.
53. **Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N.** The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1301-1305.
54. **Thaler LM, Blevins LS, Jr.** The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2726-2729.
55. **Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA.** Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000; 355: 542-545.
56. **Mayenknecht J, Diederich S, Bahr V, Plockinger U, Oelkers W.** Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1558-1562.
57. **Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al.** Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4245-4253.
58. **Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A.** Secondary hypoadrenalism. *Pituitary* 2008; 11: 147-154.
59. **Soule S, Van Zyl Smit C, Parolis G, Attenborough S, Peter D, Kinvig S, et al.** The low dose ACTH stimulation test is less sensitive than the overnight metyrapone test for the diagnosis of secondary hypoadrenalism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 221-227.
60. **Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, Bell PM, Hadden DR, Leslie H, et al.** Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 431-436.
61. **Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P, et al.** Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta* 2008; 388: 5-14.
62. **Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD.** Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 21-27.
63. **Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N.** Low-dose (1 microgram) adrenocorticotropin (ACTH) stimulation as a

screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 633-640.

64. **Dickstein G, Arad E, Shechner C.** Low-dose ACTH stimulation test. *Endocrinologist* 1997; 285-293.
65. **Schulte HM, Chrousos GP, Avgerinos P, Oldfield EH, Gold PW, Cutler GB Jr, et al.** The

corticotropin-releasing hormone stimulation test: A possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1064.

66. **Gold PW, Kling MA, Khan I, Calabrese JR, Kalogeras K, Post RM, et al.** Corticotropin releasing hormone: relevance to normal physiology and to the pathophysiology and differential diagnosis of hypercortisolism and adrenal insufficiency. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1987; 43: 183-200.



Pavo real. *Pavo cristatus*
Germán Campuzano Maya